

Capítulo 1. Introducción

Normalmente respiramos de 17.000 a 20.000 veces diariamente, y probablemente de manera diferente cada vez, como respuesta fisiológicamente adaptable a las permanentes variaciones del entorno, desde los pequeños cambios ambientales casi imperceptibles por los sentidos, hasta aquellas modificaciones para las cuales nuestra respuesta orgánica en la interacción respiratoria es totalmente explícita como la tos o el estornudo. A pesar de la importancia en nuestra vida cotidiana, existen todavía ciertas lagunas sobre los mecanismos anatómicos y fisiológicos que generan la respiración pulmonar en los humanos.

El análisis de complejidad de los sistemas no lineales, por su parte, se ha revelado en las últimas décadas como una disciplina altamente prometedora en el avance científico; también en el área de la ingeniería biomédica, por su carga integradora y el enfoque multidisciplinario que la caracteriza.

El tema de tesis, que a continuación se desarrolla, entrelaza las necesidades de aumentar el conocimiento de la respiración pulmonar humana, apoyándose en algunas de las herramientas investigadoras que el análisis de complejidad brinda. El uso de estas herramientas en ingeniería biomédica permite ampliar la matriz de integración de los principios físicos y biológicos que la sustenta. Este primer capítulo se inicia con una descripción de las características

del patrón ventilatorio humano, sus interacciones anatómicas, funcionales y de control respiratorio. Además se realiza una breve descripción de la importancia de la ventilación mecánica en una Unidad de Cuidados Intensivos de un centro hospitalario, en donde la mayoría de pacientes requiere de algún tipo de ayuda respiratoria.

Se sigue con la descripción del estado del arte de la variabilidad respiratoria, considerando las mediciones de los parámetros ventilatorios de respiración a respiración, en lugar de las tradicionales mediciones de los valores promediados del patrón ventilatorio. En esta introducción se describe el análisis de complejidad de los sistemas dinámicos, a través de la termodinámica de procesos biológicos, como soporte teórico al estudio del análisis de complejidad de los sistemas biológicos.

El capítulo termina con la descripción del objetivo principal de la tesis y de los seis objetivos secundarios que lo sustentan.

1.1 Patrón Respiratorio Humano

1.1.1 Principios Fisiológicos de la Respiración

En fisiología los principales objetivos del estudio de la ventilación pulmonar humana consisten en realizar mediciones de diferentes parámetros para determinar el grado de normalidad o patología del sistema pulmonar. Los parámetros de estudio básicos son la frecuencia respiratoria (f) y el volumen minuto (V_E), caracterizados por su sencillez de medición, aunque con marcadas limitaciones como el reducido aporte de información complementaria (poca especificidad), además de presentar acusadas variaciones a pequeños estímulos (alta sensibilidad).

Los diferentes patrones de generación del ritmo respiratorio se pueden medir por las duraciones del *tiempo total* (T_{TOT}) del ciclo respiratorio, *el tiempo inspiratorio* (T_I) y *el tiempo espiratorio* (T_E). También se miden los cambios en el *volumen circulante* (V_T).

Durante un registro continuo, se pueden identificar estos *componentes principales* del patrón ventilatorio de cada ciclo, tal como muestra la figura 1.1, y de allí obtener, para cada ciclo respiratorio, los *componentes secundarios* de la

ventilación; es decir, los derivados de las relaciones entre las cuatro medidas principales.

En 1976, Millic-Emili propuso descomponer la expresión del *Volumen minuto* (V_E), o volumen de aire ingresado a las vías aéreas durante un minuto, de la siguiente manera:

$$V_E = f \cdot V_T = \frac{60}{T_{TOT}} \cdot V_T = 60 \frac{V_T}{T_I} \frac{T_I}{T_{TOT}} \quad (\text{L/min}) \quad (1)$$

La expresión (1) permitió determinar los dos siguientes componentes secundarios de la ventilación pulmonar: V_T/T_I y T_I/T_{TOT} . El primero representa la *intensidad del impulso ventilatorio*, y expresa el flujo aéreo inspirado, indicando que a mayor impulso mayor es el flujo de aire que ingresa a los pulmones. La segunda expresión es el componente *temporal* de cada ciclo respiratorio, y relaciona de forma numérica las fracciones de tiempo en que se subdivide una respiración completa. Este índice temporal se asume normalmente para respiraciones pasivas como de 0.3, por lo tanto, la duración de la fase inspiratoria es aproximadamente un tercio de la duración del ciclo respiratorio completo.

En los laboratorios de evaluación pulmonar es usual realizar las mediciones del patrón respiratorio a través de técnicas no invasivas del registro temporal del volumen pulmonar (pletismografía respiratoria) o del flujo aéreo (con espirómetros o neumotacómetros). Estos dos métodos se aplican durante los protocolos clínicos para medir capacidades pulmonares y realizar pruebas de esfuerzo asociados a cambios en la ventilación que se reflejen en los correspondientes registros temporales continuos. Cada una de estas técnicas tiene sus ventajas y limitaciones, por lo cual es importante analizar correctamente cual método utilizar en cada estudio (Sanchis et al, 1990).

Una técnica recomendada para la medición continua del *volumen circulante* espirado es mediante la *pletismografía respiratoria por inductancia (PRI)*, la cual se basa en dos bandas flexibles colocadas, una en el abdomen y otra en el tórax del individuo. Esta técnica es ventajosa por no ser invasiva, y su principal limitación es netamente técnica, pues consiste en la dificultad inicial de

lograr una correcta calibración, la cual debe realizarse para cada paciente en particular.

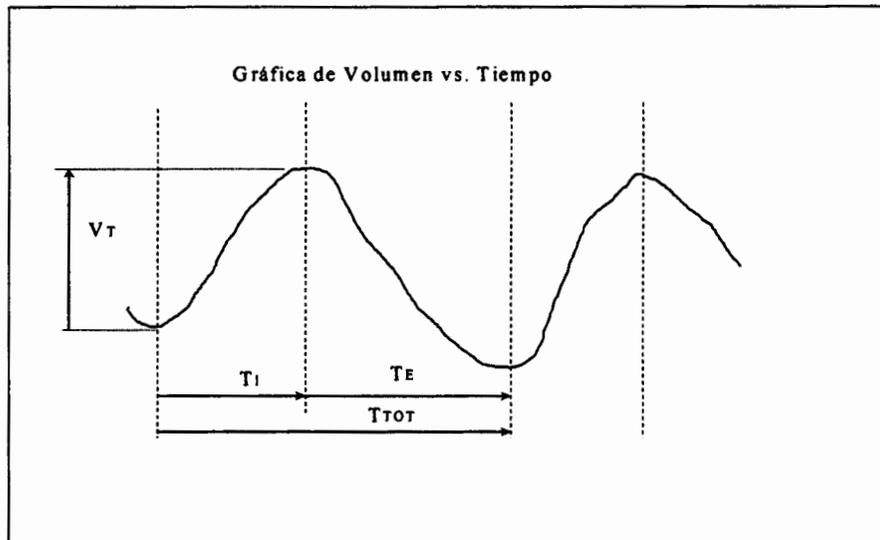


Figura 1.1 Componentes principales del Patrón Ventilatorio V_T , T_I , T_E y T_{TOT}

Es de hacer notar que los componentes del patrón ventilatorio obtenidos de la señal de volumen como se indica en la figura 1.1, son una pequeña muestra del comportamiento orgánico del sistema respiratorio, el cual, anatómica y fisiológicamente posee diversos niveles de integración específicos que determinan la composición respiratoria. En la figura 1.2 se aprecian algunos de los distintos niveles anatómicos y de integración funcional que presenta el sistema pulmonar en su conjunto, en donde se manifiestan características complejas del sistema, como la asimetría anatómica, un orden subyacente funcional y la fractalidad estructural, por nombrar tres de las características más relevantes.

1.1.2 Sistema de Control Ventilatorio.

Hasta finales de los años setenta existían dos diferentes aproximaciones al estudio de las propiedades de la regulación y control ventilatorio del sistema respiratorio (SR). Uno es el modelo clásico, en donde se asume la existencia de un control fijo, considerando al conjunto del sistema respiratorio en estado estable; y la otra es el modelo de optimización, el cual considera una ley de control adaptativo, donde el patrón ventilatorio es optimizado a fin de lograr un criterio de

costo energético mínimo, sustentado en la integración de varios sub-sistemas como el de control químico (Grodins y Yamashiro, 1977)

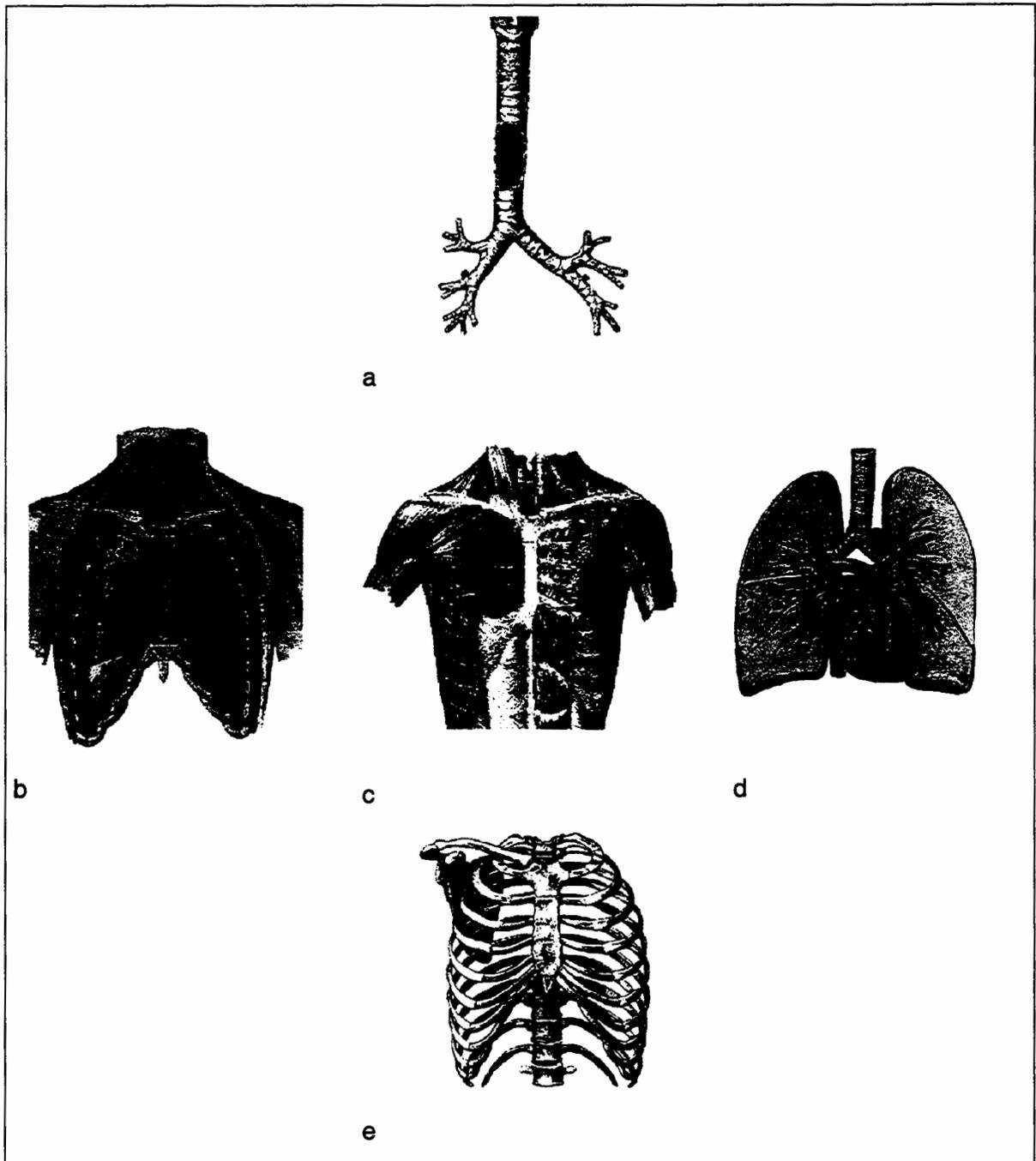


Figura 1.2 Anatomía pulmonar. a. Traquea y bronquios. b. Corte longitudinal. c. Músculos externos. d. Integración corazón-pulmón. e. Caja torácica.

Actualmente se considera más apropiado el modelo que describe al SR controlado por un grupo de neuronas ubicadas en la médula oblongata, las cuales generan los potenciales de acción dirigidos a contraer el diafragma y los músculos intercostales de la caja torácica. A este grupo de neuronas se le conoce en la literatura como RCPG, por sus siglas en inglés de Respiratory Center Pattern Generator, o Centro Generador del Patrón Respiratorio. Una vez lograda la expansión de los pulmones durante la inspiración, otras neuronas devuelven la información al RCPG y causan una detención momentánea de la acción muscular. La espiración se logra de manera totalmente pasiva al recogerse los pulmones y relajarse los músculos inspiratorios.

La regulación respiratoria está basada principalmente en el control homeostático del pH sanguíneo, para lo cual produce variaciones en la profundidad y el ritmo ventilatorio mediante el grupo de músculos respiratorios. Estas modificaciones en el pH debido a la demanda energética del organismo son constantemente medidas por unas células especializadas llamadas quimiorreceptores, los cuales se encuentran ubicados en la médula oblongata (quimiorreceptores centrales), y en el sistema circulatorio (quimiorreceptores periféricos) (Mannino, 1995).

1.1.3 Ventilación Mecánica en las Unidades de Cuidados Intensivos

El estudio del sistema de control respiratorio y las modificaciones que presenta en el patrón ventilatorio de cada individuo permiten generar algunas hipótesis referidas a una relación funcional entre las cambiantes necesidades metabólicas del organismo y su adaptación homeostática. Una de estas hipótesis de trabajo es la de la identificación y discriminación de patrones ventilatorios mediante técnicas de análisis de complejidad por la identificación del patrón ventilatorio a partir de la obtención y análisis de algunos de sus parámetros, el cual permite analizar una importante aplicación clínica, si su estudio en un grupo de individuos llega a brindar información adicional que realice un aporte significativo en la toma de decisiones clínicas, especialmente cuando se procede al retiro del equipo de ventilación mecánica en pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos.

Las causas que llevan a la decisión de requerir el uso de Ventilación Mecánica (VM) en un paciente ingresado en una unidad de cuidados intensivos

pueden ser variadas; desde un desequilibrio en la demanda de oxígeno, una disfunción cardiovascular, o una coordinación muscular alterada. La importancia de la VM proviene del hecho de ser el soporte vital más utilizado en medicina intensiva (Net et al, 1995).

La retirada progresiva de la VM desde la desconexión hasta la recuperación autónoma de la actividad muscular pulmonar es un proceso conocido como weaning. Existen riesgos durante la retirada de la VM, que deben evaluarse previamente a la decisión de considerar un paciente como candidato al weaning. Es por lo tanto altamente conveniente lograr una determinación de las características clínicas y fisiopatológicas del individuo que permitan una identificación precoz de estos candidatos.

Entre los riesgos asociados al weaning, el momento y el protocolo de desconexión resultan de vital importancia, pues tanto la desconexión prematura como la tardía, presentan el riesgo de ser extemporáneas, mientras que los protocolos rápidos o los progresivos deben ser evaluados y aplicados cada uno de acuerdo con las condiciones del paciente y el tipo de terapia ventilatoria que posea.

El estudio del Patrón Ventilatorio por medio del Análisis de Complejidad permitirá: aportar información subyacente adicional del estado dinámico pulmonar, colaborar con la toma de decisiones clínicas en el weaning y, mejorar la predicción de la desconexión de la VM en una Unidad de Cuidados Intensivos.

1.2 Estado del Arte en Variabilidad Pulmonar

El interés creciente por los estudios sobre la variabilidad del patrón ventilatorio se ha visto en los últimos años reforzado por la posibilidad de alcanzar mayores niveles de comprensión en las doblemente importantes interacciones del pulmón con un conjunto de órganos asociados, y de su propia autoorganización, gracias al desarrollo de nuevas herramientas de análisis, específicamente de los sistemas de gran complejidad (Khoo, 1996).

Desde inicios de los años noventa se ha preferido estudiar la conformación del patrón respiratorio ciclo a ciclo, pues diversos estudios demuestran que existe gran *variabilidad* entre respiración y respiración, hipótesis ésta más consistente con un sistema de control respiratorio que actúa permanentemente para contrarrestar simultáneamente y de forma efectiva, tanto los cambios metabólicos internos como las perturbaciones producidas en su

entorno ambiental, debiendo adaptarse permanentemente –variando el patrón ventilatorio– a ambos tipos de modificaciones.

Por ello se prefiere estudiar el Patrón Respiratorio, asociando su distribución y conformación (elaboración) a los parámetros de duración y profundidad de cada respiración. La propuesta del patrón respiratorio como una característica netamente individual fue demostrada, en un estudio realizado a 41 individuos (Shea et al, 1987). Este trabajo fue posteriormente reforzado con nuevos estudios de registros obtenidos durante el sueño en 18 pacientes (Shea et al, 1990), y en cuyas conclusiones sostiene dos importantes conceptos: a) El patrón ventilatorio de un mismo individuo es similar, mientras se mantenga en un estado, ya sea de reposo o durante el sueño. b) Este patrón ventilatorio es diferente al de cualquier otro individuo, reforzando finalmente el concepto general de *personalidad ventilatoria*.

Estos análisis se han venido reforzando desde entonces con diferentes grupos de pacientes. Uno de ellos sobre una población de 65 sujetos, realizado en individuos en reposo, y sobre unas 250 respiraciones (Tobin et al, 1988). Este mismo grupo investigador posteriormente realizó dos estudios experimentales más, para verificar la diferenciación en diversas condiciones de actividad pulmonar; una de ellas modificando la carga elástica ventilatoria, con incrementos sucesivos de la presión inspiratoria en boca (Brack et al, 1997). En el otro estudio trabajaron modificando las cantidades inspiradas de CO₂, a fin de provocar diferentes niveles de hipercapnia hiperóxica (Jubran et al, 1997). En ambos trabajos se recurre al análisis de autocorrelación de los componentes temporales y volumétricos de la ventilación y concluyen verificando la hipótesis de *variabilidad* del ritmo respiratorio.

Uno de los trabajos más importantes sobre el tema de variabilidad ventilatoria fue publicado en 1995, donde a partir de una revisión exhaustiva sobre el tema, se sugiere actualizar el concepto de estabilidad homeostática por el de *homeostasis dinámica* (Bruce y Daubenspeck, 1995). En este análisis se realizaron estudios de termorregulación y oscilaciones circadianas, ciclos sueño-despierto y condiciones patológicas como la respiración Cheynes-Stokes. Este estudio fue posteriormente reforzado con otra publicación (Bruce, 1996-b), donde se finaliza proponiendo la variabilidad del ritmo respiratorio en función de cuatro diferentes dinámicas: variaciones aleatorias no correladas, variaciones aleatorias correladas, oscilaciones periódicas y oscilaciones no periódicas.

En cuanto a los modelos oscilatorios de la homeostasis respiratoria, los estudios fisiológicos de la regulación respiratoria indican que hay al menos cuatro niveles escalonados de control respiratorio, jerarquizados como: Control bulboprotuberencial automático, Control diencefálico, Control cortical voluntario y Control espinal. Cada uno de ellos enerva diferentes vías aferentes y producen una respuesta que se integra a nivel espinal en el nervio vago. La ritmicidad de los ciclos respiratorios consecutivos está determinada por la acción de un centro regulador de patrón respiratorio (RCPG, *Respiratory Center Pattern Generator*), análogo respiratorio del nodo sinoauricular cardíaco.

Los modelos recientes del sistema de control respiratorio y del RCPG, lo describen como un complejo sistema neumodinámico de intercambio gaseoso, soportado por un sistema biomecánico. Un importante estudio teórico explica el control respiratorio con un modelo que integra las siguientes vías de regulación: Control de realimentación, el RCPG y un regulador adaptivo auto ajustable (Poon, 1995). Uno de los primeros estudios que consideró modelar el sistema de control respiratorio mediante ecuaciones diferenciales ordinarias de primer orden correspondientes a un oscilador armónico, e incluso aplicarlo a la interpretación de enfermedades respiratorias con patologías de ritmicidad, fue el llevado a cabo por Mackey y Glass en 1977. A partir de entonces, los modelos del Centro de Control del Ritmo Respiratorio (RCPG) representado como un oscilador biológico han sido estudiados hasta considerar a los osciladores no lineales como representativos de la actividad reguladora respiratoria. Ya en los inicios de los años noventa se modeló el RCPG como un oscilador del tipo van der Pol, logrando estudiar nodos y ciclos límites, correspondientes a sistemas estables con señales de ruido inducido, bajo la hipótesis de un sistema respiratorio con dinámica no lineal y comportamiento caótico (Zbilut et al, 1991).

Otros estudios han considerado al RCPG con redes neuronales, a través de relaciones entre neuronas excitadoras e inhibitoras, con una fuente sinusoidal (Matsugu et al, 1993). Un modelo multivariable del RCPG con control aferente propuesto por Sammon en 1994, (Sammon, 1994-a) describe un complejo escenario de bifurcaciones y caos para un sistema de dos dimensiones (bifurcación silla-nodo), y de cuatro dimensiones (bifurcación silla-foco) a partir de los centros nerviosos de inhibición y excitación.

Los estudios modernos de la complejidad en el Sistema Respiratorio (SR) fueron primeramente enfocados hacia sus características anatómicas, con énfasis en el estudio de variaciones sucesivas de cada nueva ramificación del árbol bronquial, hasta llegar a proponerse un modelo con una ley de escala dominante de forma potencial decreciente, con cada nueva generación de ramificación bronquial (West et al, 1986).

Adicionalmente, ha habido un interés fundamentalmente geométrico al estudiar la fractalidad de las ramificaciones pulmonares con diferentes longitudes, diámetros y cantidad de vías aéreas en cada nueva generación bronquial, bien sea como avalancha de escalas fractales (Buldrey et al, 1995) o como diversos factores de escala (Goldberger et al, 1990). La geometría fractal tiene en Benoit Mandelbrot a su representante por antonomasia, quien también estudió el árbol traqueo-bronquial, con una revisión de postulados pulmonares desde los propuestos por Leonardo da Vinci hasta los de finales del siglo XX (Mandelbrot, 1987).

Pero no fue sino hasta comienzos de los años noventa cuando se comenzaron los estudios de la variabilidad del patrón ventilatorio, aplicando la metodología de modelos no lineales al SR para explicar sus características complejas, principalmente las fisiológicas y funcionales. Este apartado será analizado con mayor profundidad más adelante.

1.3 Análisis de Complejidad de los Sistemas Dinámicos

1.3.1 Termodinámica de los Procesos Biológicos

El estudio del análisis de complejidad sobre los sistemas biológicos es un área de creciente interés científico, que requiere para su correcta interpretación, de teorías actualizadas que logren dar un importante soporte general a las ideas sobre su complejidad dinámica, y particularmente, la que genera los diversos y asombrosos procesos de autoorganización en los sistemas vivos. A diferencia de gran cantidad de fenómenos físicos que pueden ser totalmente reproducibles en laboratorios con condiciones controladas, en los procesos biológicos, la repetición experimental difícilmente reproduce los mismos resultados para las mismas condiciones, lo cual ha hecho cambiar el paradigma previo, que atribuía las alteraciones a los errores durante la medición y a la fiabilidad de los equipos, hacia una concepción sobre la complejidad subyacente inherente a cada organismo vivo.

Buena parte de este cambio basa su trascendencia en la termodinámica de los procesos biológicos, analizados no como sistemas *aislados* (sin intercambio de materia ni energía) ni *cerrados* (con intercambio de energía solamente), sino más apropiadamente como sistemas *abiertos*, con intercambio de masa, energía e información con el medio que los rodea, y que además interactúan de manera óptima en condiciones lejos del equilibrio termodinámico.

En los modelos físicos *aislados*, el estado de equilibrio entre el modelo y el medio, se encuentra en una condición dominada por la máxima probabilidad de los múltiples micro-estados a que puede llegar el sistema, y conforme a la segunda ley de la termodinámica, un estado en donde la entropía es máxima. Los sistemas *abiertos*, por el contrario, deben evitar el estado de equilibrio para mantener un adecuado intercambio dinámico con los alrededores, y en donde el sistema se organiza (es decir, reduce su entropía) gracias a un aumento del nivel de desorden externo, mediante un proceso de balance entrópico, disipando un flujo de entropía positiva hacia el exterior. El resultado global de este flujo dinámico bidireccional, produce una nula variación de entropía total, y en consecuencia, el sistema aislado logra mantener una *estructura conservativa* en estado estacionario.

Por otro lado, en los sistemas vivos, en donde el nivel de complejidad e integración de sistemas es alto, la organización metabólica produce un descenso de la entropía del sistema, disipando más entropía de la que produce, lográndolo por medio de un orden por fluctuaciones, propio de los sistemas *no lineales*, que generan *estructuras disipativas*. Es en los sistemas biológicos, precisamente por el alto grado de autoorganización, en donde las fluctuaciones espontáneas no son amortiguadas. Esta dinámica compleja se mantendrá mientras que el organismo se encuentre en un *estado estacionario* de no equilibrio (Wagensberger, 1985).

La estabilidad en el estado estacionario es un problema básico de la termodinámica de los seres vivos, y afecta a la aparición espontánea de ritmos –ordenación en el tiempo– y de morfologías –ordenación en el espacio– (Jou, 1985). Estos ritmos y estructuras pueden presentarse de forma directa, como las pulsaciones sanguíneas (ritmos) y los diversos grupos musculares (estructuras); o de forma menos evidente, como los ritmos circadianos y las estructuras fractales y complejas que conforman a los organismos vivos.

1.3.2 Análisis de Complejidad de Sistemas Biológicos

El interés por comprender los fenómenos complejos de la vida ha sido una constante en el mundo científico, siendo uno de los campos con mayor actividad investigadora, desde tiempos remotos, y lo seguirá siendo por mucho tiempo mientras no se consiga explicar de manera objetiva la mayoría de los maravillosos fenómenos que sustentan la vida sobre la Tierra. Sin pretender en esta breve introducción abarcar con detenimiento un tema de tal magnitud, sí se desea presentar un sumario de algunos trabajos que han logrado dar un significativo avance en el conocimiento de la complejidad subyacente de los sistemas biológicos. En (Gleick, 1987) se expone de manera casi literaria la cronología de los avances en el área, describiendo los trabajos de la mayoría de los más importantes protagonistas que han llevado a la teoría de la complejidad hasta sus niveles actuales, y además sin entrar en demasiadas complicaciones físico-matemáticas.

De una manera particular, resulta interesante describir en esta introducción algunos trabajos que diversos autores han elaborado de los modelos no lineales para intentar explicar cómo algunas metodologías recientes permiten explicar determinados comportamientos observables y cuantificables de los sistemas vivos. Ellos han recurrido para su estudio a realizar diferentes mediciones físicas de registros dinámicos obtenidos en grandes variedades de sistemas biológicos; desde minúsculos agregados de células cardíacas hasta sistemas integrados de control respiratorio y circulatorio. De los primeros, el más impactante ha sido el trabajo conjunto de Michael Mackey y Leon Glass, quienes decidieron investigar con agregados de células cardíacas de embriones de pollo, identificando comportamientos complejos en los ritmos generados por el conjunto de células. Sus trabajos se basaron en los registros temporales del latido cardíaco, y fueron ellos quienes primero propusieron el término de *enfermedades dinámicas* a las alteraciones en el sistema de control fisiológico que pueden explicarse mediante sistemas dinámicos complejos aplicados a seres vivos (Mackey y Glass, 1977).

Otro interesante estudio, con impactantes aplicaciones en el área de los sistemas complejos, es el modelo clásico de interacciones entre diferentes especies en un mismo ambiente ecológico. Estas nuevas aplicaciones a viejos modelos como el presa-depredador de Volterra, que explicaban la evolución temporal del número de individuos de dos o más especies, han servido para crear

bases científicas más sólidas y amplias para los estudios de complejidad y caos en los sistemas tradicionalmente estudiados por los biólogos. Recientemente la interacción entre datos teóricos y modelos complejos ha permitido a los científicos explicar con mayor fundamento conceptos como la sensibilidad a las condiciones iniciales y la imposibilidad de las predicciones a largo plazo. Nuevas aplicaciones geométricas permiten buscar indicadores matemáticos de caos dinámico subyacente, a través de atractores extraños en espacios de fase multidimensionales, agrupando y reconstruyendo los datos en dimensiones apropiadas para tratar de 'enfocar' el atractor, sin necesidad de estudiar en profundidad el mecanismo biológico que lo causa, pero sí ayudando a explicar parte de las consecuencias que se manifiestan en su comportamiento complejo (May, 1993).

Desde cuando fueron formuladas estas primeras ideas que explican un comportamiento complejo de los sistemas biológicos, ha sido bastante lo avanzado con posterioridad en el reconocimiento por parte de físicos y médicos en que estas técnicas ayudan en la diagnosis de enfermedades, y en posteriores propuestas de estrategias de tratamiento. Tanto el registro de los ritmos temporales, como su posterior procesamiento –cualitativo y cuantitativo– como sistemas complejos de dinámica no lineal, siguen día a día ampliando la investigación referida a las enfermedades humanas (Belair, 1995).

Estudios en el área de cardiología, han permitido demostrar una dinámica caótica del sistema circulatorio, analizando los registros de ECG y los tacogramas de las series RR. Clásico es el resultado de los trabajos dirigidos por Ary Goldberger, quien descubrió que el corazón y otros sistemas fisiológicos de individuos jóvenes y sanos presentan comportamientos erráticos, mientras que durante procesos como el envejecimiento y en patologías, el corazón tiende a presentar una creciente regularidad, por lo cual propuso, luego de diversos estudios, un mecanismo de control del ritmo cardíaco intrínsecamente caótico (Goldberger et al, 1990). En otros estudios más recientes y cercanos sobre el análisis de patologías cardíacas, Carvajal ha estudiado dos aplicaciones de los estudios de complejidad; una de ellas en la base de datos de pacientes con cardiomiopatía hipertrófica, logrando clasificar a los pacientes de alto y bajo riesgo de muerte súbita mediante el estudio de la dimensión de correlación de los tacogramas RR del ECG (Carvajal et al, 1996). El otro estudio corresponde a

pacientes con cardiomiopatía dilatada, en donde logra separar a los pacientes de riesgo de aquellos individuos sanos (Carvajal et al, 2000). En los dos estudios se deduce que la dimensión de correlación del sistema cardíaco se reduce durante los episodios patológicos.

En el área de encefalografía, las aplicaciones más resaltantes cubren temas desde test de no linealidad (Theiler et al, 1992) y entropías (Bruhn et al, 2000) hasta dimensionamiento complejo y fractal (Bablanyotz y Destexhe, 1986; Esteller et al, 1999 y Hornero et al, 1999).

Así pues, el análisis de complejidad de los sistemas biológicos se plantea como un método atractivo de estudio, al combinar diversas técnicas grafo-analíticas con un análisis globalizado del sistema, con fundamentos termodinámicos y matemáticos, conveniente para comprender más que los estados del sistema, el proceso que los domina.

1.4 Descripción de los Objetivos de la Tesis

El objetivo principal a alcanzar en esta tesis es el estudio de la complejidad del sistema respiratorio, mediante técnicas de análisis de la dinámica de los sistemas no lineales, para la ayuda al diagnóstico de patologías y estudio de su evolución. En concreto se identificarán las técnicas más idóneas para el diagnóstico y seguimiento de pacientes afectos de insuficiencia respiratoria aguda que requieran de *presión positiva continua en las vías aéreas*. Para alcanzar este objetivo principal se plantean los siguientes objetivos parciales:

- Diseño, desarrollo y validación de algoritmos para detectar los inicios y finales del periodo inspiratorio en la señal pletismográfica de volumen circulante. A partir de este procesado se obtendrán las series temporales de los parámetros que caracterizan el patrón ventilatorio: T_I (tiempo inspiratorio), T_{TOT} (periodo del ciclo respiratorio) y V_T (volumen circulante).
- Análisis de las series temporales T_I , T_{TOT} y V_T mediante el estudio de los mapas de fase, mapas de retorno y secciones de Poincaré. Este estudio permitirá determinar si estas series corresponden a procesos estocásticos o procesos deterministas.

- Estudio de las dimensiones fractales de los atractores correspondientes a las series temporales de los parámetros que caracterizan el patrón ventilatorio. Con ello se cuantificará la complejidad del sistema respiratorio modelando el número de ecuaciones que describen su comportamiento dinámico.
- Análisis de la sensibilidad a las condiciones iniciales de las trayectorias en el plano de fases mediante el exponente de Lyapunov. Ello permitirá determinar si las señales que caracterizan el patrón ventilatorio son señales periódicas, aleatorias o caóticas, y en este último caso cuantificar el nivel de caos.
- Aplicación de las diversas técnicas de análisis de la dinámica no lineal de sistemas al estudio del patrón ventilatorio en los estados de vigilia y sueño, para conocer el diverso grado de complejidad del sistema de control respiratorio.
- Aplicación de las diversas técnicas de análisis de la dinámica no lineal de sistemas al estudio de pacientes que requieran de *presión positiva continua en las vías aéreas*.